

# Pacjent onkologiczny w badaniach klinicznych – bezpieczeństwo, normy i zasady nadzoru w badaniach

Dagmara Karauda<sup>1</sup>, Łukasz Błoch<sup>2</sup>, Andrzej Deptała<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

<sup>2</sup> Zakład Profilaktyki Onkologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

Karauda D, Błoch Ł, Deptała A. Pacjent onkologiczny w badaniach klinicznych – bezpieczeństwo, normy i zasady nadzoru w badaniach. Med Og Nauk Zdr. 2019;25(2): 75–81. doi: 10.26444/monz/109505

## Streszczenie

W obliczu wyzwań pokoleniowych, jakimi są poszukiwania nowych produktów leczniczych i metod terapii schorzeń, coraz częściej pojawiają się pytania o etycność badań i bezpieczeństwo pacjentów. Wraz z rozwojem nauki powiększa się liczba badań klinicznych, w których testowane są nowe produkty. Prowadzenie badań klinicznych jest jedynym wiarygodnym sposobem pozwalającym ustalić, czy nowa metoda leczenia nowotworu jest bardziej skuteczna niż metody stosowane dotychczas. Badania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii są niezbędne w onkologii, ponieważ zjawisko niepełnego raportowania jest szczególnie istotne w tej dziedzinie ze względu na wysoki stopień toksyczności leczenia chemioterapeutycznego. W poszukiwaniu aktualnych dowodów naukowych przeszukano bazy: Medline (PubMed), Embase (via OVID), a także bazę Cochrane Library. Na podstawie przeprowadzonego scopingu zidentyfikowano istotne elementy, które zostały zawarte w wyszukiwaniu. Celem pracy jest przedstawienie kwestii bezpieczeństwa pacjenta onkologicznego biorącego udział w badaniu klinicznym oraz norm i zasad nadzoru obowiązujących w badaniach. Omówiona została podstawowa terminologia, normy prawne i instytucjonalne regulujące bezpieczeństwo w badaniach klinicznych, sposoby raportowania i monitorowania, a także poruszono kwestię powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych. Wyróżniono również kilka grup pacjentów onkologicznych, które wymagają szczególnej uwagi, również w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Podkreślono konieczność edukacji personelu medycznego i pacjentów oraz rolę farmaceuty klinicznego w zespole terapeutycznym.

## Słowa kluczowe

nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, skutki niepożądane, zdarzenia niepożądane, nowotwór, onkologia

## WSTĘP

Badanie kliniczne to badanie naukowe prowadzone z udziałem ludzi. Celem badań klinicznych jest potwierdzenie bezpieczeństwa i skuteczności nowych leków lub metod leczenia. Prowadzenie badań klinicznych jest jedynym wiarygodnym sposobem pozwalającym ustalić, czy nowa metoda leczenia nowotworu jest bardziej skuteczna niż metody stosowane dotychczas.

Badania kliniczne w onkologii nie są niekontrolowanym eksperymentem medycznym, w którym firmy farmaceutyczne sprawdzają skuteczność leków bez względu na dobro i bezpieczeństwo chorego. Firmom farmaceutycznym oraz lekarzom odpowiedzialnym za prowadzenie badań zależy na tym, aby pacjent odniósł jak największą korzyść terapeutyczną z eksperymentalnego leczenia [1].

Badania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii są niezbędne w onkologii, ponieważ zjawisko niepełnego raportowania jest szczególnie istotne w tej dziedzinie ze względu na wysoki stopień toksyczności leczenia chemioterapeutycznego. Lekarze często nie doceniają działań niepożądanych spowodowanych przez leki onkologiczne, ponieważ uważają je za powszechne i skupiają się jedynie na skuteczności leków [2]. Indywidualne monitorowanie pacjentów poprawia skuteczność stosowania się do zaleceń

lekarza (ang. *compliance*), ponieważ pacjenci otrzymują więcej informacji i są bezpośrednio zaangażowani w leczenie.

W onkologii niedostateczne zgłaszanie działań niepożądanych jest powszechnym zjawiskiem, ponieważ działania takie są ogólnie uważane za nieuniknione. Ponadto obserwuje się znaczny spadek jakości życia pacjenta podczas leczenia przeciwnowotworowego jako kolejność działań niepożądanych. Zmiana trendu zgłaszania działań niepożądanych przez pracowników służby zdrowia i pacjentów jest uważana za ważny element poprawy bezpieczeństwa pacjenta i przestrzegania zaleceń dotyczących terapii celowanych. Zaangażowanie pacjentów w systemy raportowania nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii to potencjalna strategia mająca na celu zwiększenie wiedzy o onkologicznych działaniach niepożądanych, polepszenie jakości życia i zmniejszenie zjawiska niedostatecznego raportowania.

W poszukiwaniu aktualnych dowodów naukowych przeszukano bazy: Medline (PubMed), Embase (via OVID), a także bazę Cochrane Library. Na podstawie przeprowadzonego scopingu zidentyfikowano istotne elementy, które zostały zawarte w wyszukiwaniu. Strategię wyszukiwania oparto na następujących słowach kluczowych: *pharmacovigilance*, *adverse effects*, *adverse event*, *neoplasms*, *oncology*. W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe o najwyższej jakości (wytyczne, wtórne dowody naukowe). W przypadku nieodnalezienia powyższych publikacji włączano badania randomizowane oraz przeglądy literatury. Włączano publikacje w języku angielskim i polskim. Poszukiwano publikacji opublikowanych do dnia 21 września 2018 roku. Dodatkowo

Adres do korespondencji: Dagmara Karauda, Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
E-mail: dagmara.karauda1@gmail.com

Nadesłano: 7 Maja 2019; Zaakceptowano do druku: 20 Maja 2019

przeprowadzono ręczne wyszukiwanie w celu pełniejszego sprawdzenia dostępnych źródeł. Selekcję publikacji prowadził autor publikacji (DK). Wykluczano publikacje niemające związku z celem prowadzonego przeglądu (m.in. działania niepożądane raportowane w innych dziedzinach medycyny niż onkologia). W ramach wyszukiwania odnaleziono łącznie 358 publikacji z baz Pubmed, Embase oraz Cochrane. W ramach przeprowadzonej selekcji na podstawie tytułu i abstraktu włączono 24 publikacje. Ostatecznie na podstawie selekcji pełnotekstowych publikacji włączono do przeglądu 14 prac. Odnaleziono przy tym jeden dokument dotyczący wytycznych. Poniżej zamieszczono strategię wyszukiwania w poszczególnych bazach medycznych.

#### Pubmed:

```
Search (((„Pharmacovigilance” [Mesh]) OR Pharmacovigilance [Title/Abstract]))
AND (((„Long Term Adverse Effects” [Mesh] OR „adverse effects” [Subheading]))
OR (((adverse effects [Title/Abstract] OR Adverse drug reactions [Title/Abstract]
OR adverse event [Title/Abstract])) AND (((„Neoplasms” [Mesh] OR „Medical
Oncology” [Mesh] OR „Oncology Nursing” [Mesh] OR „Oncology Service, Hospital”
[Mesh] OR „Radiation Oncology” [Mesh] OR „Surgical Oncology” [Mesh] OR „Cancer Pain”
[Mesh])) OR ((oncology [Title/Abstract] OR oncological[Title/Abstract]))
Filters: English; Polish
```

#### Embase:

```
((„adverse effect*” .ab,kw,ti. OR „Adverse drug reaction*” .ab,kw,ti. OR „adverse
event*” .ab,kw,ti. OR oncology.ab,kw,ti.) AND (oncology.ab,kw,ti. OR oncological.
ab,kw,ti. OR exp oncology/)) AND (Pharmacovigilance.ab,kw,ti. OR exp drug
surveillance program/) limit to (english or polish)
```

#### Cochrane:

```
((((adverse effect*): ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR (Adverse
drug reaction*): ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR (adverse
event*): ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR MeSH descriptor
[Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions] explode all trees)) AND ((on-
cology): ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR (oncological): ti,ab,kw
(Word variations have been searched) OR MeSH descriptor [Neoplasms] explode
all trees)) AND ((Pharmacovigilance): ti,ab,kw (Word variations have been
searched) OR MeSH descriptor [Pharmacovigilance] explode all trees))
```

Termin *pharmacovigilance* oznacza system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Pochodzi od słów: greckiego *pharmakon* – lek i łacińskiego *vigilare* – zachować czujność. Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) termin ten oznacza „podejmowane aktywności obejmujące wykrywanie, monitorowanie, ocenę i zapobieganie działaniom niepożądanym związanym ze stosowaniem produktów leczniczych”.

Zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*) to jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej występujące u pacjenta lub uczestnika badania klinicznego, któremu podano produkt leczniczy, chociażby nie miało ono związku przyczynowego z tym leczeniem [3].

Potencjalny związek przyczynowy między lekiem i wywołanym przez niego działaniem niekorzystnym określa natomiast termin „działanie niepożądane leku”.

Działanie niepożądane leku (ang. *adverse drug reaction*, *adverse reaction*) według dotychczas obowiązującej definicji to „niekorzystne i niezamierzone lub niespodziewane działanie produktu leczniczego, występujące podczas stosowania dawek zalecanych u ludzi w celach profilaktycznych, diagnostycznych, terapeutycznych lub dla modyfikacji funkcji fizjologicznych” [4]. Definicja ta nie odnosi się do mechanizmu powstawania niepożądanego działania leku, co sprawia, że obejmuje także reakcje alergiczne, idiosynkrazje, jak też interakcje pomiędzy różnymi lekami. Obecnie obowiązująca definicja, zgodna z ustawą Prawo farmaceutyczne, określa, że

działanie niepożądane leku to „reakcja na produkt leczniczy, która jest szkodliwa i niezamierzona” [5].

Działania niepożądane produktów leczniczych podzielić można ze względu na mechanizm powstawania, stopień ciężkości oraz częstość występowania.

Do dzisiaj aktualna jest klasyfikacja działań niepożądanych leków, która została zaproponowana przez Rawlinsa i Thompsona w 1977 roku. Podział ten wyróżnia działania niepożądane: typu A – zależne od dawki (ang. *augmented, drug actions*), typu B – niezależne od dawki (ang. *bizarre, patients reactions*), typu C – zależne od przewlekłego stosowania (ang. *chronic use*), typu D – opóźnione w czasie (ang. *delayed*), typu E – wywołane odstawieniem produktu leczniczego (ang. *end of use*), oraz typu F – spowodowane brakiem skuteczności terapii (ang. *failure of therapy*) [6].

Osobną grupę działań niepożądanych leków tworzą reakcje niespodziewane (ang. *unexpected adverse reactions*). Jest to każde negatywne działanie produktu leczniczego, którego charakter lub stopień nasilenia nie jest zgodny z danymi zawartymi w odpowiedniej informacji o produkcie leczniczym – dla produktów leczniczych w badaniach klinicznych najczęściej w broszurze badacza, dla produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu – w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL).

Ze względu na stopień ciężkości wyróżnia się ciężkie (ang. *serious adverse drug reactions*) i nieciężkie działania niepożądane (ang. *non-serious adverse drug reactions*).

Za ciężkie uznaje się działanie niepożądane, które bez względu na zastosowaną dawkę produktu leczniczego powoduje zgon pacjenta, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczne uszczerbek na zdrowiu lub inne działanie produktu leczniczego, które lekarz według swojego stanu wiedzy uzna za ciężkie, lub jest chorobą, wadą wrodzoną lub uszkodzeniem płodu [7].

Termin „poważne działania niepożądane” (ang. *severity*) odnosi się do stopnia nasilenia – tzn. reakcja może być łagodna, o średnim nasileniu, o dużym nasileniu.

Monitorowanie badania klinicznego to nadzorowanie postępu badania klinicznego oraz zapewnienie, że badanie jest prowadzone, dokumentowane i raportowane zgodnie z protokołem, standardowymi procedurami postępowania (SOP), dobrą praktyką kliniczną i stosownymi regulacjami prawnymi [8].

## NORMY PRAWNE I INSTYTUCJONALNE REGULUJĄCE BEZPIECZEŃSTWO W BADANIACH KLINICZNYCH

### Międzynarodowe regulacje i instytucje

Światowe Towarzystwo Medyczne przyjęło w 1964 roku Deklarację Helsińską Światowego Stowarzyszenia Lekarzy (WMA), która określa zasady etyczne dotyczące prowadzenia badań klinicznych na człowieku. W 1975 roku dokument ten połączono z Kodeksem norymberskim. Deklaracja zawiera międzynarodowe standardy odnoszące się do prowadzenia badań naukowych w medycynie, stawiając na pierwszym miejscu dobro uczestników badań.

W celu ujednoczenia naukowych i technicznych aspektów rejestracji produktów leczniczych powstała Międzynarodowa Rada Harmonizacji Wymagań Technicznych dla Rejestracji Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (dawniej Międzynarodowa Konferencja ds. Harmonizacji,

ang. *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, ICH), która jest wspólną inicjatywą organów regulacyjnych Unii Europejskiej, Stanów Zjednoczonych i Japonii oraz ekspertów przemysłu farmaceutycznego. Wynikiem działalności Rady są zasady dobrej praktyki klinicznej (ang. *Good Clinical Practice*, GCP), które to w zasadzie całe określają standardy prowadzenia badań klinicznych, tak by gwarantowały one bezpieczeństwo ich uczestników.

### Amerykańskie regulacje i instytucje

Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) to amerykańska instytucja, która reguluje kwestie bezpieczeństwa produktów leczniczych – zarówno tych dopuszczonych już do obrotu, jak i tych, które znajdują się dopiero w fazie badań klinicznych. Badania kliniczne muszą być prowadzone zgodnie z zasadami zebranymi w *Code of Federal Regulations*. Pozytywna opinia wydana przez Agencję ds. Żywności i Leków dla danego produktu spożywczego lub leku jest uznawana także poza Stanami Zjednoczonymi za wyznacznik jakości i potwierdzenie braku negatywnego wpływu na zdrowie.

### Europejskie regulacje i instytucje

Najważniejszą normą prawną regulującą prowadzenie badań klinicznych na terenie Unii Europejskiej jest Dyrektywa 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 4 kwietnia 2001 r. w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka. Głównym celem tej dyrektywy jest ochrona osób uczestniczących w badaniach klinicznych i wprowadzenie zasad dobrej praktyki klinicznej. Jednym z jej zadań jest również wymiana informacji na temat badań klinicznych, m.in. poprzez stworzenie odpowiednich baz danych (EU-DRACT) oraz ujednoczenie wydawania opinii przez komisje bioetyczne oraz decyzji urzędowych. Dla ciągłej poprawy bezpieczeństwa pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych Dyrektywa 2001/20/WE jest stale uzupełniana.

Kolejnym przepisem regulującym prowadzenie badań klinicznych na terenie Unii Europejskiej jest Dyrektywa Komisji 2005/28/WE z dnia 8 kwietnia 2005 r. ustalająca zasady oraz szczegółowe wytyczne dobrej praktyki klinicznej w odniesieniu do badanych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi, a także wymogi zatwierdzenia produkcji oraz przywozu takich produktów. Celem dyrektywy jest podkreślenie ważności wdrażania zasad dobrej praktyki klinicznej w krajach członkowskich dla lepszego zapewnienia bezpieczeństwa pacjentów.

Oceną naukową, nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych w Unii Europejskiej zajmuje się Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA). Do jej głównych zadań należy dopuszczanie do obrotu produktów leczniczych w UE i ich kontrolowanie. Z uwagi na szeroki zakres scentralizowanej procedury większość innowacyjnych leków wprowadzanych do obrotu w Europie jest zatwierdzanych przez EMA.

### Polskie regulacje i instytucje

Rozpoczęcie badania klinicznego następuje w momencie otrzymania pozwolenia od Prezesa Urzędu Rejestracji

Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz pozytywnej opinii komisji bioetycznej.

Prawodawstwo polskie w zakresie badań klinicznych regulują m.in.:

- Ustawa Prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001 r. (Dz.U. z 2008 r. nr 45, poz. 271 ze zm.).
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz.U. z 2012 r. poz. 489).
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2003 r. w sprawie monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych (Dz.U. nr 47, poz. 404 i 405) [9].

### SPOSOBY RAPORTOWANIA

CONSORT (ang. *Consolidated Standards of Reporting Trials*) to zbiór wytycznych dla raportów opisujących randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (RCT), opracowany przez redakcyjną Grupę CONSORT. Celem wytycznych jest ograniczenie niepełnego i niewłaściwego przedstawiania wyników badań i zastosowanej w nich metodyki.

Niespójności w metodach zbierania, analizy i raportowania zdarzeń niepożądanych (AE) mogą wpływać na liczbę zgłoszonych zdarzeń niepożądanych, a tym samym na postrzeganą toksyczność interwencji. Dlatego ważne jest, aby standardowe sposoby raportowania zapewniały wystarczające i odpowiednie informacje dotyczące AE.

Oświadczenie CONSORT stanowi główny dokument opierający się na dowodach. Stanowi dodatkowo zestaw zaleceń dotyczących raportowania z randomizowanych prób. Jest to podstawowa metoda, jaka wykorzystywana jest podczas raportowania zdarzeń, ułatwiająca ich krytyczną ocenę i interpretację [10].

Przestrzeganie wytycznych CONSORT jest szczególnie istotne w przypadku RCT oceniających systemowe terapie nowotworowe, ponieważ leki onkologiczne mają niższe wskaźniki terapeutyczne dotyczące profilu bezpieczeństwa w porównaniu z lekami w innych obszarach terapeutycznych [11].

Najnowsza wersja wytycznych CONSORT z 2010 roku składa się z zawierającej 25 pozycji listy kontrolnej, diagramu postępowania oraz krótkiego dokumentu objaśniającego. Ponadto opracowano rozszerzenia oświadczenia CONSORT w celu stworzenia dodatkowych wytycznych dla różnie zaprojektowanych badań, innych danych i interwencji. CONSORT jest uznawany za wciąż ewoluujący dokument, który jest aktualizowany w związku z pojawianiem się nowych danych.

TAME to system raportowania opracowany przez Zespół Radioterapii Onkologicznej (ang. *Radiation Therapy Oncology Group*, RTOG) w celu oceny wpływu toksyczności leczenia onkologicznego. System TAME wykorzystuje nowy zestaw terminów, definicji, punktów końcowych i algorytmów obliczeniowych.

Raportowanie TAME zapewnia zwięzłą i jednolitą metodę porównywania względnego ryzyka schematów terapeutycznych. Badania prowadzone w przyszłości powinny obejmować testowanie działania systemu TAME, biorąc pod uwagę dodatkowe aspekty, m.in. lokalizację nowotworów. Warto również rozważyć w przyszłości korelację punktów końcowych TAME z predefiniowanymi pomiarami wyników oraz ocenę ich przydatności w podejmowaniu decyzji klinicznych.

System raportowania TAME powinien być uważany za wstępną metodę podsumowania danych zdarzeń niepożądanych. Należy jednak pamiętać, że ma on również ograniczenia. Liczba zarejestrowanych zdarzeń niepożądanych zależy nie tylko od intensywności programu leczenia, ale także od tego, w jaki sposób definiowane są przedziały ryzyka, oraz od częstotliwości, spójności i metod zbierania danych o zdarzeniach niepożądanych.

W celu wystandaryzowania systemu TAME wykorzystywanego w różnych jednostkach badawczych należy dążyć do większej jednolitości procesu gromadzenia i raportowania zdarzeń niepożądanych. Standaryzacja elementów danych, gromadzenie, a także opracowywanie metod sprawozdawczych mających na celu poprawę porównywalności danych to ważne aspekty dotyczące zmian w zakresie klinicznych [12].

## SPOSOBY MONITOROWANIA

Monitorowanie zgłaszania zdarzeń niepożądanych skutkuje poprawą bezpieczeństwa pacjenta. Umiejętność rozpoznawania zdarzeń niepożądanych oraz ich zgłaszania pozwala na regularną ocenę, wykonywanie analiz oraz wyciąganie wniosków z zaistniałych sytuacji. Monitorowanie zdarzeń niepożądanych umożliwia podejmowanie działań mających na celu ich wyeliminowanie.

Raport *Bezpieczny pacjent – kierunki koniecznych zmian systemowych*, opracowany przez Fundację „My Pacjenci” wskazuje na konieczność monitorowania zdarzeń niepożądanych. Raport podkreśla zasadność powstania centralnego rejestru zdarzeń niepożądanych, do którego mogłyby bezpośrednio wpływać (przez witrynę internetową) zgłoszenia dotyczące zdarzeń, do których doszło we wszystkich placówkach medycznych, tzn. szpitalach i przychodniach [13].

Zarządzanie ryzykiem zdarzeń niepożądanych obejmuje identyfikację, analizę oraz redukcję zdarzeń. Celem zarządzania ryzykiem jest wdrażanie do praktyki takich rozwiązań, które pozwoliłyby na eliminację lub ograniczenie występowania zdarzeń niepożądanych. Całkowite wyeliminowanie pojawiania się zdarzeń niepożądanych nie jest możliwe, ale konieczne jest określenie częstotliwości ich występowania. Współczesna medycyna powinna podążać w kierunku ciągłych zmian, budowania nowoczesnego modelu opieki nad pacjentem. Części składowe tego modelu wiążą się z wiedzą medyczną oraz realizacją procedur poprawiających jakość świadczeń, a tym samym bezpieczeństwo pacjenta. Powinny zostać stworzone i udoskonalane systemy zgłaszania i wyciągania wniosków w celu rejestrowania skali i przyczyn zdarzeń niepożądanych oraz opracowane skuteczne rozwiązania w tym zakresie oraz sposoby reagowania. Bezpieczeństwo pacjentów powinno być częścią kształcenia i szkolenia pracowników opieki zdrowotnej. Należy zachęcać do czynnego zgłaszania zdarzeń niepożądanych poprzez stworzenie uczciwych okoliczności mających odmienny charakter od procedur dyscyplinarnych [14].

## POWSZECHNE KRYTERIA TERMINOLOGICZNE DLA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. *common terminology criteria for adverse events*,

CTCAE) są obowiązkowym instrumentem do śledzenia objawów toksyczności pacjenta opracowanym przez Narodowy Instytut Onkologii (ang. *National Cancer Institute*, NCI), obejmującym badania nad leczeniem nowotworów. Wystandaryzowana terminologia ma podstawowe znaczenie dla zarządzania sprawozdawczością i wymianą danych w rejestrach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Wspólny leksykon jest ważny, aby uniknąć duplikatów lub zgłaszania działań niepożądanych, które nie odpowiadają rzeczywistym zdarzeniom. W badaniach klinicznych dotyczących nowotworów, ale także w całej praktyce onkologicznej, zgłaszanie zdarzeń niepożądanych odbywa się zgodnie z powszechnymi kryteriami terminologicznymi dla zdarzeń niepożądanych.

Wersja CTCAE (PRO-CTCAE) została opracowana pod względem zgłaszania przez pacjenta wyników badań, a także ocenia pacjenta pod kątem objawów za pomocą systemu internetowego, który można włączyć do wszystkich badań klinicznych dotyczących nowotworów. Pielęgniarki onkologiczne są odpowiedzialne za bezpieczeństwo i dobre samopoczucie pacjentów. CTCAE zapewniają pielęgniarkom onkologicznym możliwość rejestrowania informacji w sposób dokładny i skuteczny oraz zapewniają wczesne wykrywanie i leczenie toksyczności. CTCAE jest używany przez klinicystów (oraz techników dokumentacji medycznej) wraz ze słownikiem MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*). System CTCAE uwzględnia nasilenie zdarzenia niepożądane, gdzie stopień 1 wskazuje na łagodną toksyczność, a stopień 5 – na śmierć, podczas gdy MedDRA koncentruje się na nazewnictwie i kliniczno-patologicznej klasyfikacji efektów ubocznych. MedDRA jest zawarta w CTCAE i jeśli jest prawidłowo stosowana, umożliwia dokładne raportowanie działań niepożądanych [15].

Aby usprawnić raportowanie efektów ubocznych, przydatne jest zbieranie informacji z perspektywy pacjenta. W tym celu opracowana została wersja CTCAE (PRO-CTCAE) raportowana przez pacjentów. W istocie panuje zgoda co do tego, że najlepszą jakość opieki klinicznej i zrozumienia błędów uzyskuje się poprzez gromadzenie informacji zwrotnych i wyników zarówno od pracowników służby zdrowia, jak i od samych pacjentów. Powinno dążyć się do włączenia tego systemu do wszystkich badań klinicznych dotyczących nowotworu, a ostatecznie do rutynowej opieki klinicznej. Zrozumienie racjonalności systemu PRO-CTCAE umożliwi personelowi onkologicznemu łatwiejsze zastosowanie tego narzędzia w przyszłych badaniach klinicznych [16].

## GRUPY WYSZCZEGÓLNIONE POD WZGLĘDEM NADZORU NAD BEZPIECZEŃSTWEM: KOBIETY W CIĄŻY, OSOBY W PODESZŁYM WIEKU, DZIECI

W onkologii istnieje kilka grup pacjentów, które wymagają szczególnej uwagi, również w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Zalicza się do nich kobiety w ciąży, osoby w podeszłym wieku oraz dzieci.

W przypadku ciężarnych kobiet nowotwór występuje najczęściej w obrębie piersi, nieco rzadziej umiejscawia się w szyjce macicy, jajniku oraz na skórze. Pojawiają się również nowotwory hematologiczne, czyli białaczki i chłoniaki. U tych pacjentek zarówno operacja, jak i chemioterapia układowa są problematyczne, możliwość ich zastosowania zależy od stadium ciąży i rodzaju nowotworu. Jednak

u zdecydowanej większości chorych można skutecznie leczyć nowotwór złośliwy, unikając przy tym zagrożenia dla płodu. Szczególną uwagę należy zwrócić na identyfikację poszczególnych czynników ryzyka i wybór chemioterapeutyków, które będą miały niewielki negatywny wpływ na zdrowie i jakość życia pacjentki. Terapia przeciwnowotworowa, gdy jest stosowana po pierwszym tryestrze, powoduje niski odsetek (< 5%) przypadków wad rozwojowych płodu lub problemów w wieku rozwojowym. Dane te potwierdzają, że międzynarodowy system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii od początku swego istnienia przyniósł pozytywne wyniki, które teraz pozwalają leczyć nowotwór w ciąży.

Wydłużenie oczekiwanej długości życia zwiększyło zapadalność na nowotwory u pacjentów w podeszłym wieku w ciągu ostatnich kilku dekad. Fizyczne zmiany zachodzące wraz ze starzeniem się (np. niewydolność nerek, upośledzenie układu krążenia, problemy metaboliczne) często wymagają korekt w schematach terapeutycznych i dawkach leków. Co więcej, pacjenci mają problemy ze stosowaniem się do zaleceń lekarza (ang. *compliance*), zwłaszcza z zakresie terapii celowanej, zwykle polegającej na przyjmowaniu leków doustnie w warunkach domowych.

Onkologia pediatryczna jest wyjątkowo trudną dziedziną medycyny, zarówno pod względem wpływu na rodziny pacjentów, jak i ciężarowi odpowiedzialności opiekunów. Wskazania kliniczno-farmakologiczne w leczeniu nowotworów u dzieci różnią się od tych u dorosłych, co często prowadzi do przepisywania leków w celu „stosowania pozarejestrowanego” (ang. *off-label*). Z tego powodu nie zawsze zachęca się onkologów pediatrycznych do zgłaszania działań niepożądanych, w szczególności w celu uniknięcia skutków prawnych lub skarg rodzinnych. Ponadto wielu pacjentów pediatrycznych jest włączanych do badań klinicznych, przeważnie w ramach niezależnych badań spontanicznych. Sytuacja ta stanowi ryzyko błędów lub niezrównoważonego zgłaszania skuteczności nowych lub eksperymentalnych terapii [17].

## EDUKACJA PERSONELU MEDYCZNEGO I PACJENTÓW

Bardzo często podkreślany jest potencjał silnego zaniżania toksyczności doświadczanej przez pacjentów. Niedoszacowanie bezwzględego wskaźnika toksyczności jest bardzo istotnym problemem dla klinicystów, pacjentów i organów regulacyjnych. Jest to szczególnie istotne w dziedzinie onkologii, ponieważ obecne postrzeganie przez lekarzy toksyczności spowodowanej leczeniem przeciwnowotworowym powoduje, że lekarze uważają je za powszechne, związane z jakością życia pacjentów, zamiast oceniać je jako prawdziwe warunki medyczne. W związku z tym, aby poprawić efektywność udostępniania danych, klinicyści powinni stosować słowniki międzynarodowe, takie jak *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, w celu uzyskania spójnej terminologii dotyczącej toksyczności spowodowanej interwencjami terapeutycznymi. Zdaniem wielu specjalistów zaniżanie zgłaszanych toksyczności wynika z niedostatecznej wymiany informacji i braku zainteresowania tą kwestią wśród pracowników służby zdrowia. Zdarza się, że informacje przekazywane są pacjentom w sposób niewłaściwy, a personel medyczny nie jest świadomy, że powinien wykorzystać oficjalne formularze do sporządzenia spontanicznego raportu na temat toksycznego działania leku, którego doświadczyli

pacjenci. Istnieje potrzeba kontynuowania przez lekarzy szkolenia podyplomowego lub edukacji medycznej w celu podniesienia świadomości i zwiększenia wiedzy na temat toksyczności, istotnych zarówno dla badań klinicznych, jak i codziennej praktyki klinicznej [18].

Postrzeganie zdarzeń niepożądanych i wiedza na ich temat, np. znajomość definicji, znaczenia i sposobu postępowania w przypadku ich wystąpienia, w tym znaczenie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, są bardzo ograniczone wśród ogółu społeczeństwa, w tym w grupie pacjentów chorych na nowotwór. W związku z tym istnieje ogromna potrzeba interwencji edukacyjnej w zakresie zgłaszania zdarzeń niepożądanych, które mają znaczenie dla ogółu społeczeństwa, pacjentów i lekarzy, zwłaszcza w onkologii [19].

## FARMACEUTA KLINICZNY

Szkolenie pracowników ochrony zdrowia pracujących w szpitalach na temat zgłaszania działań niepożądanych ma zasadnicze znaczenie dla zmniejszenia zaniżania wyników. W związku z tym proponuje się rekrutację farmaceutów klinicznych w tym procesie, ponieważ są oni idealnymi specjalistami w zakresie sprawnego wykonywania funkcji nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Badania przeprowadzone przez Narodowy Instytut Onkologii we Włoszech pokazują, że obecność farmaceuty klinicznego wpływa na wzrost liczby raportów dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, a tym samym spadek liczby przypadków zaniżania zgłaszanych wyników. Wyniki kwestionariusza satysfakcji wykazały, że rola farmaceuty klinicznego jest istotna dla poprawy jakości opieki farmaceutycznej i przestrzegania przez pacjenta zasad dotyczących stosowania się do zaleceń lekarza. Monitorowanie pacjentów poprawia ich zadowolenie i zmniejsza samoregulację stosowania leków, a w konsekwencji negatywne skutki. Pacjenci mają możliwość skontaktowania się z farmaceutą, jeśli wystąpiły zmiany w leczeniu lub działaniach niepożądanych. Obecność farmaceutów klinicznych w zespole terapeutycznym może wpływać na poprawę przestrzegania zaleceń lekarza przez pacjenta i mieć wpływ na raportowanie działań niepożądanych.

Zgodnie z wnioskami płynącymi z badania zasadne jest, aby pracownicy ochrony zdrowia byli przeszkoleni w zakresie powiadomień, zaś farmaceuci kliniczni powinni być coraz częściej włączani do zespołu terapeutycznego, aby ograniczyć zgłaszanie działań niepożądanych [20].

## PODSUMOWANIE

Prowadzenie badań klinicznych jest jedynym wiarygodnym sposobem pozwalającym ustalić, czy nowa metoda leczenia nowotworu jest bardziej skuteczna niż metody stosowane dotychczas, natomiast kluczową rolę w badaniach klinicznych odgrywa *pharmacovigilance*. Czas prowadzenia badań klinicznych jest jednym z najistotniejszych czynników oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego. Celem badań jest określenie profilu bezpieczeństwa przyszłego leku, dlatego tak ważne jest nadzorowanie bezpieczeństwa w badaniach klinicznych. Jednym ze sposobów raportowania są wytyczne CONSORT, których celem jest ograniczenie niepełnego

i niewłaściwego przedstawiania wyników badań i zastosowanej w nich metody. Innym sposobem raportowania jest system TAME, który zapewnia zwięzłą i jednolitą metodę porównywania względnie ryzyka schematów terapeutycznych. Monitorowanie działań niepożądanych leków umożliwia ocenę potencjalnych zagrożeń oraz spodziewanych korzyści związanych ze stosowaniem produktów leczniczych. Badania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii są niezbędne w onkologii, ponieważ zjawisko niepełnego raportowania jest szczególnie istotne w tej dziedzinie. Skutki uboczne terapii przeciwnowotworowej są jedną z najważniejszych kwestii, z którymi muszą zmierzyć się pacjenci chorzy na nowotwór. Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, a mianowicie nauka i działania mające na celu monitorowanie bezpieczeństwa leków, jest szczególnie ważny w onkologii ze względu na swoistą biologiczną toksyczność środków przeciwnowotworowych, ich wąskie okna terapeutyczne oraz wysokie dawki i sztywny harmonogram leczenia. W onkologii istnieje kilka grup pacjentów, które wymagają szczególnej uwagi, również w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Zalicza się do nich kobiety w ciąży, osoby w podeszłym wieku oraz dzieci.

Ponieważ bardzo często podkreślany jest potencjał silnego zaniżania toksyczności doświadczanej przez pacjentów, istnieje potrzeba ciągłego szkolenia personelu medycznego w celu podniesienia świadomości i zwiększenia wiedzy na temat toksyczności, istotnych zarówno dla badań klinicznych, jak i codziennej praktyki klinicznej. Do wykonywania funkcji nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii proponuje się farmaceutę klinicznego, którego rola jest istotna dla poprawy jakości opieki farmaceutycznej. Indywidualne monitorowanie pacjentów poprawia skuteczność stosowania się do zaleceń lekarza (ang. *compliance*), ponieważ pacjenci otrzymują więcej informacji i są bezpośrednio zaangażowani w leczenie.

## PIŚMIENNICTWO

1. Nowa strategia leczenia nowotworów, <https://immuno-onkologia.pl/badania-kliniczne-immunoterapia-nowotworow/> (dostęp: 6.01.2019).
2. Wahlang J, Laishram P, Brahma D, Sarkar C. Adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in a tertiary care teaching hospital. *Therapeutic Advances in Drug Safety* 2017.
3. Dyrektywa 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 4 kwietnia 2001 r. w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_20/dir\\_2001\\_20\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_pl.pdf) (dostęp: 10.12.2018).
4. Ustawa z dnia 20 kwietnia 2004 r. o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne, ustawy o zawodzie lekarza oraz ustawy – Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo farmaceutyczne, ustawę o wyrobach medycznych oraz ustawę o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.
5. Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r. zmieniająca – w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii – dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi.
6. Wiela-Hojeńska A, Łapiński Ł. Niepożądane działania leków – rodzaje, podział, przyczyny i skutki ekonomiczne. *Farm Pol.* 2010; 66(4): 275–288.
7. Ustawa Prawo farmaceutyczne z 6 września 2001 r., zmieniona Ustawą z 30 marca 2007 r.
8. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz.U. z 2012 r. nr 0, poz. 489).
9. Brodniewicz T. *Badania kliniczne.* CeDeWu, str. 487.
10. CONSORT, Transparent Reporting of Trials, <http://www.consort-statement.org/> (dostęp: 19.01.2019).
11. Pe'ron J, Maillet D, Gan H, Chen E, You B. Adherence to CONSORT Adverse Event Reporting Guidelines in Randomized Clinical Trials Evaluating Systemic Cancer Therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2013.
12. Trotti A, Pajak T, Gwede C, Paulus R, Cooper J, Forastiere A, Ridge J, Watkins-Bruner D, Garden A, Ang K, Curran W. TAME: development of a new method for summarizing adverse events of cancer treatment by the Radiation Therapy Oncology Group. *Lancet Oncol* 2007.
13. Borek E, Janus A, Sitek A et al. Raport: bezpieczny pacjent. Kierunki koniecznych zmian systemowych. Razem dla Zdrowia (online) 2017; [http://nipip.pl/wp-content/uploads/2017/11/Raport\\_bezpieczny\\_pacjent\\_11\\_07\\_2017.pdf](http://nipip.pl/wp-content/uploads/2017/11/Raport_bezpieczny_pacjent_11_07_2017.pdf) (dostęp: 4.02.2019).
14. Kruk-Kupiec G. Zarządzanie ryzykiem zdarzeń niepożądanych. Projekt bezpiecznej praktyki medycznej 2011.
15. Dueck C, Mendoza R, Mitchell S. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE), 2015.
16. Badalucco S. Supporting Quality and Patient Safety in Cancer Clinical Trials 2011.
17. Baldo P, Fornasier G, Ciolf L, Sartor I, Francescon S. Pharmacovigilance in oncology, *International Journal of Clinical Pharmacy* 2018.
18. Baldo P, Fornasier G, Francescon S, Ferrarin E, Trucolo I. Toxicities and Adverse Drug Reactions Experienced During Anticancer Treatment: It Is Desirable to Consider the Problem Within the International System of Pharmacovigilance. *Journal of Clinical Oncology* 2015.
19. Holtz L, Cecilio L, Minowa E, Julian G. Pharmacovigilance in Oncology: Knowledge and Perception on Adverse Events Reporting 2015.
20. Fornasier G, Taborelli M, Francescon S, Aliberti M, Baldo P. Targeted therapies and adverse drug reactions in oncology: the role of clinical pharmacist in pharmacovigilance. *International Journal of Clinical Pharmacy* 2018.

# Oncological patient in clinical trials – safety, standards and supervision rules in research

## ■ Abstract

Facing the generational challenges, such as searching for new medicinal products and methods of therapy of diseases, there are more and more questions about the ethics of research and patient safety. With the development of science, the number of clinical trials in which new products are being tested is growing. Conducting clinical trials is the only reliable way to determine whether a new cancer treatment method is more effective than the methods used so far. Pharmacovigilance of research is necessary in oncology because the phenomenon of incomplete reporting is particularly important in this area due to the high toxicity of chemotherapy treatment. In the search of current scientific evidence, the following databases have been consulted: Medline (PubMed), Embase (via OVID), as well as the Cochrane Library database. Based on the scoping carried out, significant elements were identified that were included in the search. The aim of the article is to present the safety issues of an oncological patient participating in a clinical trial. The basic terminology, legal and institutional norms regulating safety in clinical trials, reporting and monitoring methods, as well as the issue of common terminological criteria for adverse events, are discussed. There are also several groups of patients in oncology who need special attention, also in the field of pharmacovigilance. Particular attention is paid to the need to educate medical staff and patients and the role of a clinical pharmacist in a therapeutic team.

## ■ Key words

pharmacovigilance, adverse effects, adverse event, neoplasms, oncology